

死戦期を伴うラット心停止肝移植モデルを使った FR167653, OP2507, nafamostat mesilateの投与効果 の検討

著者	岡田 晃穂
号	2153
発行年	2004
URL	http://hdl.handle.net/10097/22735

氏 名（本籍）	おか 岡	だ 田	あき 晃	ほ 穂
学 位 の 種 類	博 士（医 学）			
学 位 記 番 号	医 博 第 2 1 5 3 号			
学位授与年月日	平 成 16 年 9 月 22 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻			
学 位 論 文 題 目	死戦期を伴うラット心停止肝移植モデルを使った FR 167653, OP 2507, nafamostat mesilate の投 与効果の検討			

	(主 査)			
論 文 審 査 委 員	教授 里 見	進	教授 田 林 暁 一	
	教授 近 藤	丘		

論文内容要旨

目 的

近年、肝移植におけるドナー不足は深刻さを増し、心停止ドナーからの肝移植も試みられてはいるが、心停止ドナーからの肝グラフトは初期グラフト機能不全を高頻度を起こすことが報告されている。本研究では、呼吸停止から心停止を誘導したラットからの同所性肝移植において、p38 MAPK 抑制作用をもつ選択的 TNF- α ，IL-1 β 産生阻害剤である FR167653，プロスタグランジン I2 アナログ OP2507，セリンプロテアーゼ・インヒビター nafamostat mesilate の各薬剤を投与し効果を比較した。そしてこれら薬剤を投与する方法が屍体肝グラフトのコンディショニング法として適切であるかを評価することを目的とした。

方 法

8 週齢の雄性 Wistar rat を用いて、呼吸停止から心停止をきたしたドナーから肝グラフトを採取し、同所性に移植を行った。その際投与する薬剤の種類により次の各群に分けた (n=7~8)。1) control 群：生理食塩水を投与。2) FR+PG+NM 群：FR167653，OP2507，nafamostat mesilate の 3 剤を投与。3) FR+PG 群：FR167653，OP2507 の 2 剤を投与。4) FR+NM 群：FR167653，nafamostat mesilate の 2 剤を投与。5) PG+NM 群：OP2507，nafamostat mesilate の 2 剤を投与。6) FR 群：FR167653 を投与。7) PG 群：OP2507 を投与。8) NM 群：nafamostat mesilate を投与。各群の 7 日間生存率，生化学，血中サイトカイン及びエイコサノイド濃度，抗トロンボモジュリン抗体による免疫染色，及び電子顕微鏡像を比較検討した。

結 果

生存率は、FR+PG+NM 群，FR+PG 群，FR 群で control 群と比較して有意に改善した。生化学検査では，FR+PG+NM 群で 24 時間の ALT 値が，また FR+PG+NM 群と FR+PG 群で 24 時間の LDH 値が低下した。血中サイトカイン及びエイコサノイド濃度は，有意な差は認められなかった。抗トロンボモジュリン抗体による免疫染色では，FR+PG+NM 群と FR+PG 群で類洞内の染色性がよく保たれていた。電子顕微鏡による観察では，生存率が改善しなかった各群で，類洞内皮細胞の構造の乱れ，類洞内凝固などがよく観察された。

結 論

FR167653，OP2507 及び nafamostat mesilate の併用投与は，死戦期を伴うラット心停止肝移植モデルにおいて，肝グラフトのコンディショニング法として適切であり，良好な移植成績が得られた。

審 査 結 果 の 要 旨

近年、肝移植におけるドナー不足は深刻さを増し、心停止ドナーからの肝移植も試みられてはいるが、心停止ドナーからの肝グラフトは、特に uncontrolled non-heart beating donor からの移植において、初期グラフト機能不全を高頻度を起こすことが報告されている。教室の報告では、p38 MAPK 抑制作用をもつ選択的 TNF- α 、IL-1 β 産生阻害剤である FR 167653 (FR)、プロスタグランジン 12 アナログ OP 2507 (PG)、セリンプロテアーゼ・インヒビター nafamostat mesilate (NM) の各薬剤を用いることで、uncontrolled non-heart beating donor を再現した、死戦期を伴うブタやラットからの graft でも状態を改善でき、ブタにおいては移植成績も良好であった。これらを背景に本研究では、これまで報告例のない死戦期を経たラット心停止肝移植モデルを作成し、耐術性の低いラットでも生存を得られるのか、また、手術例数を得やすい点を利用し上記各薬剤のどの組み合わせでより良好な成績が得られるのかを検討している。さらに肝類洞内皮の抗凝固能を、thrombomodulin 免疫染色を用いて評価し、電子顕微鏡による形態学的観察も行っている。

移植の生存率は、FR+PG+NM の 3 剤、または FR+PG の 2 剤を死戦期より投与した群で有意に改善し、ALT、LDH 等肝逸脱酵素の検査値も生存率の結果と矛盾しないものであった。ラットにおいても死戦期を経た心停止肝移植で生存が得られることが明らかにされた。TNF- α 、IL-1 β の炎症性サイトカインや、TXB₂、6-ketoPGF 1α のエイコサノイド濃度は有意差を示すに至らなかったが、thrombomodulin 免疫染色を用いた類洞内皮の抗凝固能の評価では、FR+PG+NM 群、FR+PG 群で有意に改善が得られ、生存率の結果と良い対応を見た。電子顕微鏡による観察でも、生存率の改善を見ない群では類洞内血栓が多く観察された。

これらの事から、① FR 167653 及び OP 2507 の両方を投与し類洞内皮細胞保護を行い、類洞内の抗凝固能を保つことが、死戦期を経た心停止肝移植においては重要と考えられる。② nafamostat mesilate の追加は生存率を改善するまでの効果は示さない。③ 内皮細胞が受けた障害、類洞内の抗凝固能低下が元に戻るのには数日を要するため、NM の抗凝固効果は投与中止後には微小循環障害を防げなかった。との結論を得ている。ラットを用いて uncontrolled non-heart beating donor からの肝移植の再現を試みたモデルを作成、類洞内の抗凝固能という観点から、同一の手技の元に複数の薬剤について組み合わせ毎にその効果を比較検討し、心停止肝移植成績の改善を得たという点で、本研究は学位に値すると考えられる。